FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

THÈSE

831

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean Charles, Joseph ROLLE

né le 4 novembre 1933 à Basse-Terre (Guadeloupe)

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS DES ULCERES EXPERIMENTAUX DU RAT
ESSAI DE PROTECTION PAR UNE ASSOCIATION A BASE DE MUCINE.

Président : M. CONTE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean Charles, Joseph ROLLE

né le 4 novembre 1933 à Basse-Terre (Guadeloupe)

Présentée et soutenue publiquement le :

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

A PROPOS DES ULCERES EXPERIMENTAUX DU RAT
ESSAI DE PROTECTION PAR UNE ASSOCIATION A BASE DE MUCINE.

Président : M. CONTE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) ROUCAYROL (J.-Cl.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

MM.

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELCARRE (J.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma femme Renée.

En gage de toute mon affection.

A mon fils Jean-René.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546821_0021

A mes beaux-parents.

En témoignage de ma reconnaissance, pour
le soutien qu'ils m'ont toujours apporté,
et les sacrifices consentis pour nous.

A mes frères et soeurs.

A toute ma famille.

A tous mes amis.

A Monsieur le Professeur CONTE.

- Professeur de la Chaire de Thérapeutique.

- Médecin des Hôpitaux de Paris.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Nos hommages respectueux.

A mes Maîtres Messieurs les Docteurs BLONCOURT et POLITI.

Chirurgiens de l'Hôpital de Longjumeau.

En remerciement pour l'enseignement qu'ils m'ont donné, et espérant leur être digne.

A Messieurs les Docteurs IMBERT et COHEN-BOULAKIA

Pour leur enseignement.

A Messieurs les Docteurs :

- DODIGLIANI.
- GIGNY.
- H. TRAVERSOT.

Pour leurs précieuses collaborations,
et leurs judicieux conseils.

DEFINITION :

La création des ulcères gastriques expérimentaux cherche à reproduire des lésions aussi proche que possible dans leur évolution et dans leur nature à celle de l'ulcère de l'homme.

Il est vrai sans doute, que l'on crée souvent des ulcérations plus que des ulcères et des syndromes généraux où l'altération gastrique n'est qu'un phénomène plus qu'une maladie digestive.

RAPPEL DES DIFFERENTES TECHNIQUES UTILISEES POUR LA CREATION D'ULCERES EXPERIMENTAUX ET LES RESULTATS PUBLIES.

I ULCERE DE CONTRAINTE.

L'ulcère de contrainte s'apparente par certains points à certaines méthodes de "stress" décrites par SELYE. Mais elle s'en différencie par certains autres, fondamentaux et en particulier par l'immobilité qu'elle impose au corps de l'animal. D'ailleurs l'interprétation que l'on doit donner de l'ulcère de contrainte est nettement différente de celle de l'ulcère de stress : c'est ce qu'indique le terme de "contrainte" qui a été volontairement choisi pour les indications qu'il donne à la fois sur le mode de réalisation et sur un des mécanismes pathogènes majeurs, la contrainte psychologique.

TECHNIQUE : (BONFILS et Coll.)

Ils utilisent des rats blancs femelles (Whistar) de 150 à 190 g. Ceux-ci tirés au dernier moment de la cage commune de séjour où ils sont par groupe d'une vingtaine. Comme ils ne possèdent pas leur propre élevage, ils s'éfforcent de ne mettre en expérimentation que des animaux ayant séjourné un minimum de vingt quatre heures dans leur propre laboratoire.

Le régime alimentaire est indifférent, à condition qu'il maintienne les rats dans un équilibre nutritionnel satisfaisant.

Sans aucune précaution préalable, les animaux sont soumis à une anesthésie générale à l'éther. Durant leur hypnose, ils sont immobilisés dans un grillage souple ou peu rigide, à maille maximum de I cm de côté, de la manière suivante : quatre trous sont percés à l'emplacement des pattes, qui sont enfoncées sans effort et dépassent à partir de leur racine : ces dernières ne doivent subir aucune striction. Les pattes sont attachées entre elles, deux à deux (les antérieures ensemble et les postérieures de même). Puis le grillage est rabattu de chaque côté de sorte que les deux pans se recouvrent sur le dos, moulant la circonférence du corps sans le serrer. Le dispositif est maintenu par un lien. En avant, le grillage soutient plus ou moins le port de la tête.

L'animal, ainsi immobilisé, est suspendu horizontalement à un support de burette, de telle façon que ses pattes ne touchent pas le sol. Il restera dans cette position, jusqu'au moment du sacrifice, soit pendant un laps de temps variable selon l'essai effectué : pratiquement deux types essentiels ont été retenus : 7 heures et 24 heures. Dans tous les cas, dès le début de la contrainte, 2,5 cm^3 de sérum physiologique sont injectés dans chaque patte arrière de l'animal.

Notons : Que les animaux mis en contrainte sont installés dans un laboratoire où se déroulent durant toute la journée d'autres travaux (essais expérimentaux sur le rat en particulier).

RESULTATS :

I) Fréquence des lésions après sept heures et vingt quatre heures de contrainte.

L'aspect détaillé des lésions et l'appréciation de leur importance seront exposés ultérieurement, il s'agit d'ulcération ventriculaires noirâtres, multiples, siègeant sur les faces et la grande courbure de l'estomac.

Les répartitions de fréquence, présentement exposées, ne tiennent pas compte du plus ou moins grand nombre de lésions sur même estomac. Est considéré comme porteur d'ulcérations tout animal chez lequel peut être observée à l'oeil au moins une ulcération noirâtre ventriculaire. En pratique, le problème des cas limites ne se pose que très rarement.

- Contrainte de sept heures : sur 95 animaux, 56 présentent des ulcérations gastriques, soit une fréquence de 58,9 % le pourcentage réel est compris (Snedecor) entre 49 et 69).

- Contrainte de vingt quatre heures : I37 animaux ont été mis en expérience, dont II8 sont atteints d'ulcérations gastriques. La fréquence est de 86, I % le pourcentage réel étant compris entre 79 et 9I.

La différence entre ces deux groupes est, du point de vue statistique, très hautement significative : P = 0,000 00 23.

Ceci montre donc que, si une fréquence lésionnelle notable existe dès la septième heure, celle-ci va s'accroître avec la durée de la contrainte.

.../...

2) Variations de la fréquence des lésions obtenues par différents procédés opératoires et pharmacodynamiques;

Ils ont groupés là les résultats de différents essais qui leur avaient été dictés par la recherche d'une analogie avec les travaux de Selye, soit par comparaison avec certains de leurs travaux antérieurs. Dans le présent travail, leur intérêt est, entre autres, de montrer la relative constance du phénomène malgré l'adjonction de facteurs à point d'impact aussi bien gastrique que généraux.

Ces essais ont surtout utilisé la contrainte de sept heures pour diminuer le taux de mortalité en cours d'expérience. En effet ces traitements, ou opératoirs fragilisent considérablement les animaux.

- Surrénalectomie bilatérale : (contrainte de sept heures ne modifie pas la fréquence des lésions (31 sur 49) soit 67 %. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre série et la série témoin.

- Cortisone : (contrainte de sept heures) la cortisone a été injectée quotidiennement à la dose de 10 mg de manière uniforme, quel que soit le poids du rat. Rappelons que le poids de leurs animaux est toujours compris entre 150 et 190 g.

Deux séries ont été distinguées selon que le traitement a duré trois ou sept jour pendant la contrainte :

. Série de trois jours : sur 46 rats, 19 présentent les ulcérations, soit 41,3 %. Le pourcentage réel (Snedecor) est compris entre 28 et 57.

. Série de sept jours : sur 8I rats, 28 ont des ulcères soit un pourcentage de 34,5 % (pourcentage réel compris entre 26 et 45).

En réunissant les deux séries, on voit donc que 47 rats sur I27 ont présenté des ulcérations de contrainte, soit 37 % pourcentage réel, (Snedecor) compris entre 29 et 46.

On peut donc conclure que la cortisone, dans les conditions employées, réduit de manière statistiquement significative la fréquence des ulcérations de contrainte. La prolongation du traitement semble un facteur d'efficience.

- La delta cortisone n'a par contre, aucune action, 2 rats sur 39 ont été atteint (7I,7 %) soit un pourcentage supérieur à celui de la série témoin.

- Nephrectomie bilatérale : (contrainte de sept heures) l'intérêt de la nephrectomie dans l'étude des ulcères expérimentaux leur était apparu, pour des raisons qu'ils n'ont pas pu préciser, ici, à propose de recherches sur l'ulcère par ligature du pylore (ulcère de Shay). Les facteurs vasculaires jouent un rôle prépondérant dans ce type de lésions, de même que dans les ulcérations de contrainte.

En raison de ce rapprochement ils ont également utilisé dans le présent travail cette modification de technique.

Une néphrectomie unilatérale est faite du douzième au vingt sixième jour précédant la mise en contraite. La néphrectomie controlatérale est effectuée immédiatement avant l'introduction dans le corselet grillagé.

Sur 65 rats, 24, sont atteints d'ulcérations gastriques (36,9 %) le pourcentage réel est compris entre 24 et 48.

Si ils ne retiennent que les animaux dont la première nephrectomie précède de 20 jours au moins la mise en contrainte, les chiffres respectifs sont de 44 et I2 (27,2 %).

- Vagotomie : (contrainte de 24 heures) LA VAGOTOMIE EST FAITE Bilatéralement à la sortie abdominale de l'oesophage. Les troncs de deux nerfs sont aisément distinguables. Il ne semble pas qu'il y ait, chez les rats qu'ils ont utilisés, d'épanouissement sus diaphagmatique du nerf, rendant illusoire la vagotomie abdominale.

La contrainte est établie durant 24 heures, six à vingt jours après la vagotomie. Comme ils le préciseront ultérieurement, la mortalité, au cours de ce temps expérimental, est considérable (40 %) et ces animaux morts spontanément, habituellemt avant la 7 ème heure, sont porteurs d'ulcérations gastriques dans la proportion de 50 %.

Sur les rats qui ont subi pleinement la contrainte de 24 heures, 20 ont des ulcérations ventriculaires (5,28 %) soit un pourcentage de 86,I % (pourcentage réel compris entre 79 et 9I). On peut affirmer que la vagotomie abaisse, de manière significative, la fréquence des lésions gastriques provoquées par la contrainte.

Il leur est apparu, cependant, que l'intensité de cette protection variait assez nettement selon le délai qui courait entre la date de la vagotomie et celle de la contrainte.

Pour IO jours et plus : on trouve I7 animaux porteurs d'ulcérations sur 27 soit 62 % pourcentage réel compris entre 40 et 77.

Pour 3 jours et moins : on observe 3 animaux avec ulcérations sur I2, soit 25 % ils ne connaissent pas la raison de cette différence. Il semble que les animaux vagotomisés aient, contrairement aux autres séries, une hétérogénéité assez grande dans leurs réactions tant sur le plan gastrique que dans le retentissement général, que provoque la contrainte.

3) Les mérites de la méthode :

L'ulcère de contrainte se classe donc parmi les techniques provoquant de manière aiguë des ulcérations multiples et non perforantes de la muqueuse glandulaire de l'estomac du rat. En l'absence d'ulcérations ventriculaires vraies, on peut observer un piqueté purpurique, ou des zones de saignement punctiformes de la même région. La portion kératinisée, ou rumen n'est jamais atteinte.

Cette localisation anatomique des lésions ronge donc l'ulcère de contrainte aux côtés des lésions provoquées par la phénylbutazone, la cortisone, certains stress (section médullaire).

Par contre, l'ulcère de Shay, les ulcération par choc protéique semblent nettement différents.

Mais les particularités les plus grandes de la technique résident dans la simplicité et l'innocuité apparente du facteur déchenchant, la précocité d'apparition des lésions gastriques. L'augmentation de fréquence avec la durée de contrainte

aboutissant à la 24 ème heure à un pourcentage élevé et stable d'ulcérations.

- Simplicité et innocuité : L'absence de traumatisme opératoire ou d'action pharmacodynamique spécifique ou de toxicité générale permet de délimiter assez nettement l'intervention du stimulus pathogène. Celui-ci peut agir soit par lui-même (contrainte) soit par la réaction qu'il provoque chez l'animal qui cherche à s'en libérer (réaction de libération) soit par les deux facteurs associés.

- Précocité d'apparition : Il faut souligner que dès la 7 ème heure, il existe 58,9 % d'ulcérations. Des sacrifices étagés leur a montré que certains animaux sont capables de créer des lésions ulcéreuses franches en 3 pi 4 heures. Mais il n'est d'aucun intérêt de travailler sur des temps aussi courts ou la susceptibilité individuelle de chaque rat joue un rôle particulièrement important provoquant une grande hétérogénéité de séries.

- Pourcentage élevé et très stable des lésions sur 24 heures :

Ce caractère est particulièrement précieux si l'on veut utiliser l'ulcère de contrainte comme test pharmocodynamique, et d'autant plus que la léthalité est comme ils le verront très faible. L'absence de jeûne préalable à la contrainte en est probablement une des raisons.

Le délai de 24 heures peut si le modalités de travail l'exigent, être ramené à 23 et même à la rigueur 22 heures, sans que la fréquence lésionnelle change.

Mais la différence entre les pourcentages de la 7 ème et

de la 24 ème heure est considérable : 58,9 % contre 86,I % (P= 0,000 0023) les délais de contrainte doivent être en fait, strictement respectés.

°O°

RESULTATS :

I) Résultats anatomo-pathologiques.

Une étude anatomo-pathologique détaillée constitue un temps indispensable de l'analyse des ulcères expérimentaux. Elle vise sans doute d'abord à préciser le nombre, l'étendue et la profondeur exacte des pertes de substances, et, sous cet angle, la microscopie corrige bien souvent les premières impressions fournies par la simple macroscopie.

Elle permet aussi d'avoir une ouverture sur le mécanisme même de la lésion gastrique, en conjuguant divers types d'observations :

- Sur l'ulcération elle-même : l'absence ou la présence d'une réaction inflammatoire,

- Au pourtour de de l'ulcération : l'importance des réactions vasculaires, la richesse en pepsinogène, l'altération plus ou moins élective de certains types de cellules ;

- Par des sacrifices étagés dans le temps, enfin, il est possible de dépister les altérations pré-ulcéreuses et de différencier par exemple, les lésions d'attaque chlorhydropeotique dominante de celles liées avant tout à un trouble vasculaire pariétal.

- Eventuellement, l'anatomie pathologique des

organes autres que l'estomac peut témoigner de perturbations générales montrant que l'atteinte gastrique n'est qu'un épiphénomène dans un ensemble réactionnel plus vaste.

°0°

2) Macroscopie des lésions gastriques :

On sait que l'estomac du rat est divisé en deux ré-régions aisément distinguables, une portion supérieure kératinisée évagination de l'oesophage : le rumen, une portion inférieure glandulaire : le ventricule.

Les ulcérations siègent toujours sur la portion glandulaire (ou venticulaire) de l'estomac de l'animal qu'elles peuvent atteindre en un point quelconque de sa surface.

Il s'agit habituellement d'ulcérations franchement creusantes à fond noir hématique, à bords polycycliques ou déchiquetés irréguliers, non surélevés non congestifs. Il n'a jamais été observé de perforation. Plus rarement existe seulement un infiltrat hématique de sang noir mais encore interstitiel, recouvert d'une couche plus ou moins épaisse de muqueuse, une pression discrète sur ce magma parvient à l'éliminer et à dégager l'ulcération.

Ces ulcères sont presque toujours multiples et leur taille est inégale. Les lésions principales et les plus habituelles se situent sur les faces antérieures et postérieures sous forme de stries, allongées sur 5 à 6 mm selon l'axe des couvertures, et larges de I à 4 mm sur le reste du ventricule, les lésions sont habituellement de plus petite taille punctiformes, de la limite de la visibilité à la dimension d'une grosse tête d'épingles.

Hors des ulcérations, d'autres modifications de la muqueuse peuvent s'observer : gastrite desquamative, purpura et surtout saignement punctiforme répondant à ce qui a été décrit sous le nom de puits capillaires.

Il est à remarquer que tous ces aspects ne sont absolument pas spécifiques de l'ulcère de contrainte, mais rappelent de très près ce qu'on observe avec la phénylbutazone, la cortisone et la delta cortisone. Le caractère noirâtre et polycyclique des ulcérations, leur situation sur les faces avec tendance à la symétrie se trouvent également dans l'ulcère par ligature du pylore (ulcère de Shay) mais les lésions siègent alors sur le rumen.

3) Microscopie des lésions gastriques :

Description d'ensemble : l'ulcération est constituée par une escarre superficielle ne dépassant pratiquement jamais la musculaire muqueuse, la zone nécrotique est parfois infiltrée d'une petite quantité d'hématies. Son élimination complète ne s'observe qu'assez rarement avant la 24 ème heure et laisse alors une image franche de defect pariétal.

Les réactions péri-ulcéreuses sont très inconstantes et habituellement peu intense : oedème localisé de la sous muqueuse, discrets infiltrats périvasculaires.

Sur l'ensemble de la muqueuse aussi bien au contact qu'à distance de l'ulcère, les modifications des capillaires

sont importantes :

- puits capillaires : c'est-à-dire vasodilatation intense des capillaires verticaux intramuqueux qui fait communiquer directement des vaisseaux de la sous muqueuse avec la lumière gastrique, après rupture de couche cellulaire la plus superficielle. Ces trajets vasculaires, physiologiquement présents mais invisibles ; sont gorgés d'hématies et sources des hémorragies macroscopiques sans ulcères que nous avons signalées.

- moins fréquemment, vasodilatation diffuse des capillaires horizontaux du collet des glandes ou des vaisseaux sous muqueux.

- rarement, enfin, hémorragies interstitielles intramuqueuses sans escarre.

°O°

DISCUSSION :

L'ulcère de contrainte apparaît donc comme une lésion de la zone glandulaire de l'estomac du rat, à l'exclusion de tout autre atteinte gastrique ou du tube digestif.

Il s'agit d'ulcérations habituellement multiples, de siège assez fixe rappelant, tant par leur aspect que par leur topographie, les lésions engendrées ar la phénylbutazone. Elles ne se perforent jamais et, histologiquement, ne dépassent pas la musculaire muqueuse. L'escarre paraît constituer le stade lésionnel initial et son élimination provoque le défect pariétal. On n'observe qu'un minimum de réactions inflammatoires périlésionnelles. Par contre des perturbations capillaires, souvent très importantes, précèdent l'apparition des ulcérations, coexistent avec elles à la 7 ème heure de contrainte et voient leur fréquence diminuer à la 24 ème heure.

Nous devons reconnaître que l'ensemble de cette étude ne nous apporte que peu de renseignements sur la pathogénie des lésions gastriques.

Les altérations capillaires de type "puits capillaire" s'observent dans nombre de techniques d'ulcères expérimentaux de la région glandulaire. Elles témoignent certainement de troubles fonctionnels graves, mais on ne peut affirmer de ce fait, que l'escarre génératrice d'ulcère soit due exclusivement à ces modifications circulatoires. Le siège superficiel des lésions permet un contact rapide avec la sécrétion chlorhydro-peptique qui majore les altérations. On doit cependant s'étonner de l'absence

de réactions cellulaires au pourtour de l'ulcère à la 24 ème heure, qui pourrait bien témoigner d'une inhibition partielle des défenses locales durant la contrainte. Ainsi s'expliquerait l'aggravation des lésions en fonction du temps, alors même que les images de troubles capillaires tendent à s'atténuer.

Par contre, certains de nos résultats permettent de donner sa valeur exacte à l'ulcère de contrainte en tant que test pharmacodynamique. Nous pensons qu'on ne doit que peu tenir compte du nombre et de l'étendue des ulcérations dans l'appréciation d'un résultat "positif". Un ulcère unique, punctiforme à tout autant de valeur que de multiples ulcérations essaimées sur les faces. La prolongation de la contrainte est le facteur déterminant de cette extension. Pour des séries de durée comparable le nombre des lésions sera donc fonction surtout de la susceptibilité individuelle de l'animal, dont dépend la plus ou moins grande précocité des lésions. Seul peut alors compter le résultat négatif, c'est-à-dire l'absence totale de toute lésion ulcéreuse. Ainsi sera exclue l'intervention de ces facteurs individuels.

°O°

Technique	nombre d'animaux	nombre d'animaux ulcérés	P. I00	P. I00 réel compris entre....(Snedecor)
Contrainte de 24 heures				
Témoins.....	I37	II8	86,I	79-9I
Vagotomie globalement.	39	20	5I,5	32-66
série > I0 jours	27	I7	62,9	40-77
série < I0 jours	I2	3	25,	5-55
Contrainte de 7 heures				
Témoins.....	95	56	58,9	49-69
Surrénalectomie.....	63	43	68,9	54-80
Cortisone I0 mg.....				
3 jours.....	46	I9	4I,3	28-57
7 jours.....	8I	28	34,5	26-45
Globalement.....	I27	47	37,	29-46
Delta I cortisone.....				
3 jours.....	2I	II	52,3	29-75
7 jours.....	I8	I7	94,4	7I-I00
Globalement.....	39	28	7I,7	54-85
Néphrectomie bilatérale				
Globalement.....	65	24	36,9	24-48
> 20 jours.....	44	I2	27,2	I5-43

II ULCERES APPARAISSANT CHEZ LES RATS TRAITES PAR LA RESERPINE.

(Jean La Barre, J.J. Desmares)

Dans un premier groupe ils explorent les effets de la réserpine administrée chroniquement à des rats soumis à un régime habituel. Dans le second ils étudient l'action de la réserpine en administration aigüe chez le rat à pylore lié.

Au cours de cette première série d'essais, la réserpine fut injectée par voie intra musculaire à raison de I mg/kg pendant 6 jours. Ce traitement a provoqué l'apparition d'ulcères dans 66 % des cas. Au cours d'expérience analogues, mais d'une durée de IO jours, ils ont constaté la présence d'ulcération gastrique à caractère hémorragique dans 8 % des cas.

Dans un second type d'expérience, les rats sont maintenus à jeun depuis 48 heures puis reçoivent, par voie intramusculaire, soit I mg/kg de réserpine, soit I cm^3 du solvant qui a été utilisé pour dissoudre la réserpine à savoir : 0,05 cm^3 d'acide acétique et 0,8 cm^3 de propylène glycol pour 5 cm^3 d'eau.

Un quart d'heure après ces injections, on pratique la ligature du pylore et les animaux sont sacrifiés 5 heures plus tard. Seuls les rats traités par la réserpine ont présenté de manière constante une hypersécrétion et une hyperacidité gastriques

coincidant avec la présence d'un grand nombre d'ulcères.

Dans le but d'élucider le mode d'action des phénomènes hypersécrétoires et ulcérogènes entraînés par la réserpine, ils ont recherché s'ils ne pouvaient avoir comme origine une stimulation du système nerveux parasympathique. Pour cela ils ont examiné les effets que provoquerait chez l'animal réserpiné, l'administration préalable d'une dose de 0,5 mg/kg d'atropine injectée au rat par voie IM I/2 heure avant et 2 heures après la ligature du pylore. Dans ces conditions, ils ont pu empêcher complètement l'apparition d'ulcères gastriques post-réserpiniques. L'hyperfonctionnement gastrique fait même place à une hyposécrétion caractéristique de l'estomac.

Signalons de plus que, tant chez le chien que chez le rat, l'atropinisation préalable ne modifie pas de manière appréciable les phénomènes hypotenseurs progressifs et intenses déclenchés après l'injection intra-veineuse d'une dose de 0,5 mg/kg de réserpine :

En conclusion :

Ils apportent la preuve de l'éxistence d'une hyper acidité et d'une hypersécrétion gastriques post-réserpiniques accompagnées de manifestations ulcéreuses intenses observées au niveau de l'estomac. Ces phénomènes d'origine parasympathique sont de nature à expliquer dans une large mesure les troubles gastriques constatés au cours de l'utilisation de la réserpine comme agent hypotenseur et tranquilisant.

ooo

III ULCERES DES CORTICOIDES

(Lambling et Coll)

Les auteurs utilisent le rat blanc (Wistar) en administrant les drogues de différentes manières :

- Cortisone par voie orale 35 à I60 mg/kg (2I rats).
- Cortisone par voie parentérale 35 à I60mg/kg(49rats).
- Cortisone par voie orale I7 à 40 mg/kg (32 rats).

Ils envisagent successivement l'anatomie pathologique des lésions ainsi provoquées, puis les circonstances expérimentales qui semblent répondre plus particulièrement à tel ou tel type d'altération, ainsi que l'évolution chronologique de ces dernières.

I) Principaux aspects lésionnels.

Ils les classent essentiellement selon la macroscopie, distinguant 3 types :

l'ulcération,

l'hémorragie,

la gastrite.

Ces lésions atteignent exclusivement la portion glandulaire de l'estomac ou ventricule. Le rumen, évagination kératinisée de l'oesophage, est toujours épargné..Il en est de même du duodénum, contrairement à ce qu'on observe chez l'homme

Sur le ventricule, elles s'observent aussi bien en zone acide qu'en zone pylorique et le plus souvent sur les deux à la fois. Les faces antérieures et postérieures sont assez fréquemment symétriquement touchées.

a) L'ulcération :

Les ulcérations noirâtres, escarrotiques, suivent l'axe des courbures sur 2 à 5 mm de long, parfois réduites à une tache grosse comme une tête d'épingle, habituellement multiples, elles parsèment la muqueuse.

Histologiquement tout, se borne parfois à une nécrose de la muqueuse, superficielle et limitée en coin, dont la pointe, dirigée vers la musculaire muqueuse, ne l'entame habituellement pas.

A un degré de plus, l'encoche muqueuse s'élargit, tout en restant aussi superficielle. La musculaire muqueuse peut cependant réagir par un discret infiltrat inflammatoire ou une minime réaction scléreuse.

Enfin assez rarement, l'ulcération, plus profonde pénètre dans la sous-muqueuse et s'accompagne à ce niveau d'une réaction inflammatoire nette.

b) Hémorragies :

La présence de sang dans la cavité gastrique n'étonne pas quand elle accompagne des ulcérations muqueuses. Mais ils ont pu observé assez souvent le même phénomène, alors que la paroi glandulaire semblait indemne. En réalité, si l'on prend soin de prélever l'estomac sous anesthésie, avant qu'on sacrifie l'a-

nimal, et de l'ouvrir immédiatement, on voit le sang sourdre par multiples pertuis, un peu à la manière dont saigne une rectocolite hémorragique, après un écouvillonnage au cours d'une rectoscopie.

L'examen histologique montre alors une dilatation considérable des capillaires de muqueuse, dont certains nées de vaisseaux situés sous le fond des glandes, montent verticalement comme des puits, et s'ouvrent à plein canal dans la lumière gastrique.

Ces "puits capillaires" s'accompagnent parfois d'une infiltration de la muqueuse, par les éléments figurés non en foyer ou par l'oedème.

c) Gastrite érosive diffuse :

Lésions de ce type se différencient des ulcérations multiples précédentes par :

. Le caractère superficiel des ulcérations non escarrotique blanches.

. La mutiplicité et la relative régularité des érosions (I8 dans un de leurs cas).

Histologiquement, l'image habituelle est celle d'une "épithélite érosive" tantôt nécrose étendue en surface, des cellules toutes superficielles de la muqueuse (en particulier de celles prenant la coloration de Hochkiss Mc Manus) tantôt la nécrose plus limitée mais plus profonde, frappe les talus intercryptiques.

Ces images d'épithélite peuvent survenir hors de tout aspect macroscopique de gastrite.

2) Essai d'interprétation physio-pathologique :

Comment peut-on concevoir ces lésions gastro-duodénales ? Il n'est certainement pas simple, et plusieurs facteurs s'intrique dans des proportions variables.

Les perturbations vasculaires jouent un rôle essentiel dans le déterminisme des lésions précoces, infarctoïdes ou hémorragiques. Dans ces cas, il n'est même pas besoin de faire intervenir d'autres facteurs pour expliquer la plupart des aspects observés.

Quant au mécanisme de ces perturbations vasculaires, ils en sont réduits à des hypothèses. Mais les lésions purpuriques qu'ils ont observées rappelent tout à fait les lésions décrites par Reilly après atteinte du système neuro-végétatif, par différents procédés.

C'est pourquoi ce type de lésions peut être considéré comme spécifique, puisque toute une série d'agression du système neuro-végétatif semblent capables de réaliser des aspects analogues.

L'hyperchlorhydropepsie a été invoquée par S. GRAY à l'origine des ulcérations duodénales. Cependant, cette hyperactivité sécrétoire est loin d'être constante, comme le montrent les tubages gastriques chez les malades soumis au traitement cortisonique. Dans certains cas même ils ont pu constater une dissociation complète entre la survenue d'un ulcère et les modifications de la sécrétion.

En ce qui concerne les lésions gastriques, le rôle de

l'hyperchlorhydropepsie paraît encore plus incertain. En effet comme nous venons de le voir, certaines lésions semblent débuter dans la profondeur de la paroi à l'abri du sac gastrique tout au moins en zone alcaline, et d'autre part, chez le rat dont les lésions sont très voisines de celles de l'homme, la chlorhydrie s'abaisse sous l'influeunce de la cortisone.

Il n'est pas exclu cependant qu'une éventuelle hypersécrétion chlorhydropeptique puisse entretenir des lésions crées par d'autres mécanismes voire même les aggraver et les mener à la perforation.

L'effet anti-inflammatoire de la drogue se retrouve chez l'animal comme chez l'homme c'est là peut-être en définitive, le caractère le plus particulier des lésions observées.

L'exemple le plus caractéristique en est les perforations à l'emporte-pièce (thèse de Sakka) dans leurs cas, l'absence de réaction cellulaire et de sclérose autour de lésions importantes était très frappante.

Il n'est pas toujours facile de préciser l'effet relatif de ces différents, facteurs, qui s'intriquent en proportions variables. Les perturbations vasculaires semblent les plus précises, l'effet anti-inflammatoire contribue ensuite à donner aux lésions qui se constituent un aspect très particulier.

ooo

IV ULCERE GASTRIQUE DU RAT PAR INJECTION DE PHENYLBUTAZONE.

TECHNIQUE.

L'examen histologique a porté aussi bien sur des animaux morts spontanéments depuis moins de 6 heures que sur des rats sacrifiés.

La phénylbutazone a été administrée ;

I) par voie orale

2) par voie sous-cutanée.

A - Par voie orale :

Il a été administré quotidiennement pendant une période de I6 à I7 heures à des rats Whistar blancs femelles de 90 à I60 g :

I00 mg/kg à un lot concernant 20 rats.

50 mg/kg à un lot concernant I0 rats.

Résultats :

- Léthalité : série de I00 mg/kg 7 animaux sur 20 sont morts spontanément soit 35 %. Cependant ces 20 rats ayant été mis en expérience en 2 séries successives il est à noter que les 7 rats morts appartiennent tous à la première série.

Série de 50 mg/kg 5 rats sur IO sont morts spontanément. Dans les deux séries, les morts sont survenues entre le 6 ème et le I4 ème jour.

- Lésions gastriques : Série de IOO mg/kg sur I7 rats examinés dans des conditions correctes, I4 présentaient des lésions gastriques soit 88 %. Il n'existe aucun rapport entre la survenue ou l'importance des ulcérations d'une part et la durée d'administration de la drogue ou le poids des animaux d'autre part.

. Macroscopie : la coloration de l'estomac par injection in vivo de ferrocyanure de potassuim révèle post morten par le nitrate ferrique permet d'extérioriser les lésions les plus minimes et d'éviter les artefacts. Il s'agit avant tout de lésions ventriculaires de siège remarquablement fixe, sur les faces antérieure et postérieure de l'organe, en miroir (Kissing-ulcer) peu au dessous du bourrelet kératinisé marquant la limite du rumen. Tantôt il s'agit seulement d'une dizaine d'ulcérations punctiformes, tantôt il s'agit seulement d'une dizaine d'ulcérations franches, allongées selon le grand axe de l'estomac, de 4 à 8 mm de long. Dans 2 cas seulement, on observait des lésions bulleuses du rumen.

Enfin dans 50 % des cas, l'estomac de leurs animaux contenait du sang en abondance refluant par le nez, y compris chez 2 rats ne présentant l'un aucune lésion et l'autre que des lésions minîmes. Le traumatisme du gavage a pu formellement être éliminé comme facteur causal.

. La microscopie : montre schématiquement deux aspects : tantôt une nécrose isolée de la muqueuse glandulaire. n'atteignant pas la musculaire muqueuse, nécrose qui, éliminée laisse une ulcération à berges arrondies, sans autre réaction des plans sous-jacents qu'une congestion veineuse. Néanmoins, cette nécrose est parfois remplacée par des lésions dégénératives plus diffuses de la muqueuse. Tantôt une ulcération complète dont le fond atteint parfois la musculeuse, et est composé de tissu nécrotique. Dans ce cas il existe une réaction cellulaire périulcéreuse, mais très polymorphe, de type granulômateux, contenant lymohocytes, histiocytes, fibroblastes, néocapillaires. Jamais on n'observe, d'infiltrats cellulaires ou d'images inflammatoires en dehors de cette circonstance.

Série de 50 mg/kg : 4 rats sur IO ont des lésions gastriques dont 3 hémorragies digestives. L'importance des lésions est plus faible que dans la série précédente. L'histologie est identique.

- Autres organes : Il nous paraît important de signaler que rein, surrénale et rate sont histologiquement normaux. Par contre le foie présente dans 30 % des cas (série IOO mg/kg) une stéatose nette avec presque constamment des signes de souffrance cellulaire.

Interprétation :

L'ingestion prolongée, à doses élevées de phénylbutazone par le rat provoque des lésions gastriques bien différentes de celles que l'on observe par administration d'atophan, par choc protidique ou par ligature du pylore. Dans ces 3 cas, en effet la

lésion pariétale gastrique commence dans la profondeur, par des phénomènes de type inflammatoire.

Au contraire, dans le cas de la phénylbutazone, la lésion la plus précoce est une nécrose superficielle pure.

Lorsque celle-ci dure, elle gagne en profondeur, détruit les tissus sous-muqueux et provoque à leur niveau une réaction inflammatoire de type granulomateux. Cette réaction identique à celle que l'on observe au cours des abcès provoqués microbiens ou par injection sous-cutanée d'essence de térébentine. Elle n'est que la conséquence de l'irritation prolongée par le suc chlorhydro-peptique d'un tissu ayant perdu sa protection muqueuse.

B) Par voie sous-cutanée :

La phénylbutazone est administrée quotidiennement par vous sous-cutanée à des rats blancs de I50 g environ, à la dose de I00 mg/kg. Le produit est administré quotidiennement pendant une période de I2 jours chez les animaux qui survivent jusqu'à cette date.

Résultats :

La léthalité est assez élevée et atteint 45 % sur un groupe de 35 rats. Le maximum de mortalité s'observe entre le 6 ème et le I0 ème jour.

Ultérieurement on observe surtout comme incident des escarres aux points d'injection.

Des ulcérations gastriques siègent comme dans le cas d'ingestion, presque unique et sur la portion ventriculaire, soit larges ulcérations minîmes ou même punctiformes. Ces lésions survionnent dans 82 % des cas.

Du point de vue histologique, les lésions de la muqueuse gastrique sont identiques à celles que l'on observe dans les cas ou la phénylbutazone est administrée par voie orale. En particulier on peut observer tous les intermédiaires entre la minîme érosion superficielle de la muqueuse et l'ulcération profonde entammant la paroi jusqu'à la musculeuse et donnant une importante réaction granulomateuse. Jamais on n'observe de lésions dans les couches profondes de la paroi sans qu'il existe une ulcération en regard, et surtout en continuité.

°O°

RESULTATS

- Léthalité : elle est assez élevée, de l'ordre de 30 à 50 % selon les séries avec un maximum entre le 6 ème et le IO ème jour.

Lorsque l'administration de la drogue peut être poursuivie plus de cinq jours, les lésions gastriques s'observent dans 80 % des cas.

- Anatomo-pathologie .

- Anatomie macrocoscopique : les lésions observées siègent toutes sur le ventricule, contrairement à ce qu'on observe au cours de certains autres ulcères expérimentaux.

Tantôt il s'agit de lésions minîmes qui ne peuvent être bienvues qu'après coloration (injection intracardiaque) au cours du sacrifice de potassium, révélé post mortem par le nitrate ferrique, sous forme de bleu de prusse, ainsi voit-on une dizaine ou plus d'ulcérations punctiformes.

Ce micro ulcère quasi constant, tantôt isolé, tantôt associés aux ulcèrations franches.

- Anatomie microscopique : (et histogenèse) : les lésions siègent aussi bien en zone alcaline qu'en zone acide de la muqueuse glandulaire.

En cas d'ulcérations creusantes franches, l'aspect histologique rappelle beaucoup d'ulcères humains.

Berges surplombantes, ulcérations atteignant la musculeuse, et dont le fond et le pourtour sont bordés d'un infiltrat cellulaire de type granulomateux contenant lymphocytes, histiocytes, polynycléaires, fibroblastes, néocapillaires.

Jamais on n'observe d'infiltrats de ce type ou d'images inflammatoires à distance de l'ulcère.

Mais il s'agit là d'une lésion avancée dont l'histogènese peut s'établir ainsi :

Dès le 3 ème jour, et parfois le 2 ème apparaissent les premières lésions cellulaires. Celles-ci portent sur les cellules à pepsine, qui, par la méthode de Panannicolaou, montrent un aspect granuleux de dégénérescence basophile.

Au 4 ème jour surviennent des plaques de nécrose dans la partie profonde de la muqueuse, mais sans aucune altération ou phénomène inflammatoire de la musculaire muqueuse ou du chorion. Cette escarre, qui porte sur tout un bloc de cellule, s'élimine en laissant une ulcération.

Dès le 6 ème jour cette ulcération est assez profonde pour réaliser l'aspect typique que nous avons précédemment signalé. C'est alors seulement que la lésion prend un aspect inflammatoire.

La chlorhydrie gastrique : elle a été étudiée sur le liquide recueilli après 22 heures de ligature du pylore, chez des animaux ayant reçu quotidiennement, en injection 100 mg/kg pendant 6 jours. La dernière injection est faite la veille du jour où le pylore est lié.

Dans l'interprétation des résultats, il faut tenir compte du fait que les liquides gastriques sont très souvent souillés de sang, ce qui abaisse peu le taux de l'acidité libre. Néanmoins, sur 21 animaux, on trouve 13 fois une chlorhydrie libre nulle, et 8 de ces cas concernent des liquides non sanglants.

Chez les 8 animaux restants, la chlorhydrie libre était fortement abaissée, entre 1 et 35 mg/L.

Cette méthode expérimentale, a en outre, pour effet de juxtaposer aux lésions dues à la phénylbutazone celles que provoque la ligature du pylore et qu'on observe, isolées, au cours de la technique du "rat de Shay". Ce dernier type de lésion se distingue nettement par son siège sur le rumen. Dans l'ensemble, ils ont noté 11 fois des ulcérations du rumen sur 22 animaux mis en expérience. Cette proportion de 50 % est nettement inférieure à celle que l'on obtient, après ligature du pylore, sur des rats non traités par la phénylbutazone : la fréquence des ulcérations est ici de 83 % des cas.

Ils précisent simplement que si la baisse de la chlorhydrie gastrique explique à première vue cette moindre fréquence, cette explication ne leur satisfait guère, car ils ont démontré qu'il n'existait aucun parallélisme entre l'acidité du suc et la fréquence des ulcérations, observés après ligature du pylore.

ooo

CONCLUSION

L'étude expérimentale a été menée sur plus de I50 rats blancs. Les phénomènes observés l'ont été surtout avec des doses de I00 mg/kg, que la phénylbutazone soit administrée par voi buccale ou en injection :

- Des lésions gastriques, uniquement glandulaires, s'observent dès le 2 ème jour ou le 3 ème, mais sont des plus nettes à partir du 6 ème jour. Il s'agit soit de gastrite micro-ulcéreuse diffuse, soit d'ulcérations franches, habituellement très hémorragiques. Histologiquement, la lésion débute dans les cellules de la basse muqueuse, de préférence des cellules à pepsine, et s'étend vers la surface et la profondeur. Après un certain temps d'évolution, l'aspect est très proche de celui de l'ulcère humain.

- L'atteinte glandulaire est contemporaine d'une baisse considérable de l'acidité chlorhydrique, qui peut aller jusqu'à l'achlorhydrie.

- Il n'y a pas d'élimination de phénylbutazone dans le suc gastrique, ni d'accumulation dans la paroi. Ces constatations expérimentales paraissent recouper parfaitement les faits observés en pathologie humaine.

ETUDE DU POUVOIR PROTECTEUR D'UNE ASSOCIATION MUCINE-ALUMINE VIS-A-VIS DES ULCERES EXPERIMENTAUX DU RAT.

La substance protectrice utilisée, est à base de mucine de porc contenant 30 % ± de sucre réducteur d'alumine hydratée coloïdale et de lignocaïne (xylocaïne).

Nous avons crée des ulcères de contrainte et des ulcères médicamenteux provoqués par la réserpine, la delta cortisone et la phénylbutazone.

Nous avons traité des rats blancs femelles (Whistar) dont le poids oscillait entre 150 g et 200 g.

Nous avons donné des valeurs numériques proportionnelles à la taille des lésions ulcéreuses observées chez les différents animaux et exprimés par lot une valeur totale.

I ETUDE DE LA PROTECTION DE L'ULCERE DE CONTRAINTE.

TECHNIQUE :

Les animaux sont immobilisés horizontalement sur une tige métallique, les pattes antérieures et postérieures liées. Différents lots d'animaux ont été soumis à cette contrainte pendant 6 heures, 12 heures et 24 heures. Certains ont été rapportés par 1/2 comprimé de substance protectrice à base de mucine, administré au

début de la contrainte. Les lots protégés sont désignés ci-dessous par la lettre R, les animaux témoins constituant les lots T.

LOT T 6 :

5 animaux soumis à la contrainte sans protection pendant 6 heures.

LOT R 6 :

5 animaux soumis à la contrainte pendant 6 heures, après une protection initiale.

LOT T I2 :

5 animaux soumis à la contrainte sans protection pendant I2 heures.

LOT R I2 :

5 animaux soumis à la contrainte pendant I2 heures après une protection initiale.

LOT T 24 :

5 animaux soumis à la contrainte pendant 24 heures sans protection.

LOT R 24 :

5 animaux soumis à la contrainte pendant 24 heures, après une protection initiale.

RESULTATS :

LOT T 6 :

On note des fines ulcérations chez 4 animaux. Un aspect

pétéchial sous-muqueux est nettement visible dans 4 cas.

Valeur totale des lésions : 25.

LOT R 6

Les animaux ne présentent pas de lésions ulcéreuses. La muqueuse est, le plus souvent rosée, on n'observe pas de pétéchies.

Valeur totale des lésions : 0.

LOT T I2 :

La muqueuse des 5 animaux montre une congestion assez intense ; 4 animaux présentent des lésions ulcéreuses de type escarrotique. Chez 3 animaux, ces lésions sont d'un diamètre important de l'ordre de 3 à 4 mm.

Valeur totale des lésions : 37.

LOT R I2 :

La muqueuse est normale chez 3 animaux. Elle est simplement congestive chez le 4 ème animal. Chez le 5 ème, à la congestion sont associées de fines images ulcéreuses.

Valeur totale des lésions : 5.

LOT T 24 :

La congestion est intense chez les 5 animaux. On note également chez tous l'existence de lésions ulcéreuses. Il s'agit de lésions escarrotique, à fond noir, hématique, d'un diamètre important allant jusqu'à 5 à 6 mm.

Valeur totale des lésions : 65.

LOT R 24 :

La muqueuse de tous les animaux est congestive. Un animal présente, en plus, des lésions ulcéreuses de petit diamètre associées à des images pétéchiales.

Valeur totale des lésions : 25.

LES LESIONS :

Les lésions ulcéreuses sont du même type que la contrainte soit de 6 ou 24 heures (Bonfils et coll). Elles siègent sur la portion glandulaire. Ces ulcérations à fond noir hématique, le plus souvent, se présentent sous la forme de stries orientées selon l'axe des plis gastriques. Nous avons observé, également, sur les estomacs de ces animaux, des pétéchies et des saignements punctiformes qui correspondent à la lésions qui a été décrite sous le nom de puits capillaire.

L'ulcération dépasse rarement la muscularis mucosae. Les lésions périulcéreuses sont faites d'un oedème sous-muqueux et d'une infiltration inflammatoire. Le puits capillaire correspond à une vaso-dilatation intense des capillaires verticaux intramuqueux qui fait communiquer directement les vaisseaux de la sous-muqueuse avec la lumière gastrique, après une rupture de la couche muqueuse superficielle.

°0°

II ETUDE DE LA PROTECTION CONTRE LES LESIONS DE LA RESERPINE.

TECHNIQUE :

Nous avons traité 5 lots de 5 animaux, pendant 4 jours. Nous les avons sacrifiés le 5 ème jour. La réserpine a été administrée par voie intra-péritonéale.

Ier lot :

5 animaux à jeun qui reçoivent, pendant 4 jours, 8 000 gammas de réserpine par jour.

2ème lot :

5 animaux à jeun qui reçoivent, pendant 4 jours 2 000 gammas de réserpine par jour.

3ème lot :

5 animaux nourris, qui reçoivent, pendant 4 jours, 2 000 gammas de réserpine par jour.

4ème lot :

5 animaux à jeun qui reçoivent, pendant 4 jours, 2 000 gammas de réserpine et I comprimé de substance protectrice à base de mucine par jour.

5ème lot :

5 animaux nourris qui reçoivent, pendant 4 jours,

2 000 gammas de réserpine et I comprimé de substance protectrice à base de mucine par jour.

RESULTATS :

Ier lot :

2 animaux sont morts aux 3ème et 4ème jour de traitement. Les autres animaux présentaient des hémorragies intra-gastriques massives et un mélaena.

2ème lot :

Tous les animaux présentaient des hémorragies intra-gastriques, le duodénum était très congestif.

Valeur totale des lésions : I35.

3ème lot :

Tous les animaux présentaient des hémorragies intra-gastriques le duodénum était très congestif.

Valeur totale des lésions : II8.

4ème lot :

La muqueuse gastro-duodénale est congestive chez tous les animaux.

Valeur totale des lésions : 2.

5ème lot :

La muqueuse gastro-duodénale est congestive chez tous les animaux.

Valeur totale des lésions : 4.

LES LESIONS :

Les lésions ulcéreuses à fond noir siègent sur la portion glandulaire. Dans certains cas, les ulcères sont perforés. Nous avons noté également des images pétéchiales et des saignements punctiformes surtout sur la première partie du duodénum.

Certaines ulcérations dépassent la muscularis mucosae. Les lésions ulcéreuses s'accompagnent d'un oedème sous-muqueux et d'une infiltration inflammatoire. Des dilatations capillaires formant des puits, sont également visibles.

ooo

III ETUDE DE LA PROTECTION CONTRE LES LESIONS DE LA DELTA CORTISONE.

TECHNIQUE :

Nous avons traité 5 lots de 5 animaux pendant 4 jours, Nous les avons sacrifiés le 5ème jour. La delta cortisone a été administrée par voie intra-péritonéale.

Ier lot :

5 animaux à jeun qui reçoivent, pendant 4 jours, 2 000 gammas de delta cortisone par jour.

2ème lot :

5 animaux à jeun qui reçoivent, pendant 4 jours, 8 000 gammas de delta cortisone par jour.

3ème lot :

5 animaux nourris qui reçoivent, pendant 4 jours, 8 000 gammas de delta cortisone par jour.

4ème lot :

5 animaux à jeun qui reçoivent, pendant 4 jours, 8 000 gammas de delta cortisone par jour et I comprimé de substance protectrice à base de mucine.

5ème lot :

5 animaux nourris qui reçoivent pendant 4 jours, 8 000 gammas de delta cortisone par jour et I comprimé de substance protectrice à base de mucine.

RESULTATS :

Ier lot :

Les animaux ne présentent aucune lésion gastrique visible à l'oeil nu ; ils présentent une congestion duodénale isolée.

2ème lot :

La muqueuse gastrique de tous les animaux est très congestive. On observe des images pétéchiales et du sang dans la cavité, sans ulcération escarrotique noirâtre. On note, par contre, des ulcérations blanches orientées selon l'axe des plis muqueux. La congestion duodénale est intense.

3ème lot :

Nous avons observé des lésions du même type et aussi sévères chez les animaux nourris.

4ème lot :

La muqueuse gastrique est peu congestive. Nous n'avons pas observé de sang dans la cavité gastrique. 2 animaux présentaient des ulcérations blanches minîmes.

5ème lot :

Les lésions sont minîmes et de même type que celles du quatrième lot.

LES LESIONS :

On peut classer les aspects lésionnels observés chez l'animal après administration de corticoïdes en trois types (LAMBING).

A) L'ulcération

B) L'hémorragie

C) La gastrite.

A) Les ulcérations :

Les ulcérations noirâtres, escarrotiques, suivent l'axe des courbures. Elles parsèment la muqueuse et sont de longueur variable (I à 5 mm).

Cette lésion est une nécrose limitée en coin dont le sommet, dirigée vers la muscularis mucosae ne l'entame pas. La muscularis mucosae est souvent le siège d'un infiltrat inflammatoire surtout dans le cas d'une ulcération profonde.

B) Les hémorragies :

Nous les avons observées, comme le signalent BONFILS et coll., alors que la paroi glandulaire ne présentait pas d'ulcère mais de multiples pétéchies correspondant aux "puits capillaires" qui montent verticalement vers la lumière gastrique. Ces puits capillaires s'accompagnent d'une infiltration inflammatoire de la muqueuse et de la sous-muqueuse.

C) La gastrite érosive diffuse :

Cette lésion que nous avons surtout observée se caractérise par l'aspect superficiel des ulcérations qui ne sont pas escarrotiques mais blanches. Histologiquement, cette image correspond à une épithélite érosive. Bonfils et coll, insitent sur le fait que ces aspects d'épithélite peuvent survenir hors de tous aspect macroscopique de gastrite.

°O°

IV ETUDE DE LA PROTECTION CONTRE LES LESIONS DE LA PHENYLBUTAZONE.

TECHNIQUE :

Nous avons traité 6 lots de 5 animaux pendant 4 jours. Nous les avons sacrifiés le 5ème jour. La phénylbutazone a été administrée per os.

Ier lot :

5 animaux à jeun reçoivent I00 mg/kg de phénylbutazone par jour.

2ème lot :

5 animaux à jeun reçoivent I00 mg/kg de phénylbutazone par jour et I comprimé de substance protectrice à base de mucine.

3ème lot :

5 animaux nourris reçoivent 50 mg/kg de phénylbutazone.

4ème lot :

5 animaux nourris reçoivent 50 mg/kg de phénylbutazone par jour et I comprimé de substance protectrice à base de mucine.

5ème lot :

5 animaux nourris reçoivent 25 mg/kg de phénylbutazone par jour.

6ème lot :

5 animaux nourris reçoivent 25 mg/kg de phénylbutazone par jour et I comprimé de substance protectrice à base de mucine.

RESULTATS :

Ier lot :

4 animaux sont morts au 5ème jour. Les estomacs ulcérés de tous ces animaux contiennent du sang en abondance. Il reflue par le nez et entraîne un mélaena.

2ème lot :

3 animaux sont morts au 5ème jour. Les lésions sont aussi sévères que celles des animaux du lot I.

3ème lot :

2 animaux sont morts au 5ème jour. Tous les estomacs présentent des ulcérations escarrotiques noirâtres.

4ème lot :

2 animaux sont morts au 5ème jour. Tous les estomacs présentent également des ulcérations.

5ème lot :

4 des 5 animaux présentent des lésions ulcéreuses associées à une congestion intense.

Valeur totale des lésions : I44.

6ème lot :

2 des 5 animaux présentent des lésions ulcéreuses associées à une congestion.

Valeur totale des lésions : 92.

LES LESIONS :

Les ulcères très hémorragiques siègent sur le ventricule. Souvent les lésions se font face en miroir (Kissing ulcers) comme l'ont précisé Bonfils et coll.

Parfois, on n'observe qu'une gastrite micro ulcéreuse sans ulcération visible à l'oeil nu.

Les première lésions de la phénylbutazone portent sur les cellules à pepsine (3ème jour), ensuite dans la profondeur de la muqueuse apparaissent des plages de nécrose sans phénomène inflammatoire de muscularis mucosae. Un véritable escarre s'élimine ensuite, laissant une ulcération. Au 5ème jour, cette ulcération s'accompagne d'une infiltration inflammatoire.

°O°

ANALYSE DES RESULTATS

I) LES LESIONS DE LA CONTRAINTE.

Les lésions macroscopiques :

L'analyse statistique nous montre que, pour un coefficient de sécurité de 95 % ($P<0,05$) les différences de valeur entre les lésions T6-R6, TI2-RI2 et T24-R24 sont significatives ($T<2,3I$)

L'analyse statistique nous montre également, qu'avec le même coefficient de sécurité, les différences entre la valeur des lésions T6 et TI2 ne sont pas significative (T est en effet> 3,3I). Par contre, la valeur des lésions T6 est significativement différent de la valeur des lésions T24.

La valeur des lésions RI2 est significativement différente de la valeur des lésions T6 ($P>0,005$; $T<2,3I$).

Cette analyse nous permet de conclure que les lésions, après une contrainte de 24 heures, sont nettement plus sévères qu'après une contrainte de 6 heures. Ces faits ont déjà été étudiés par Bonfils et coll. Elle nous montre, en outre, que les animaux protégés présentent des lésions moins sévères que les animaux non protégés à contrainte égale. De plus, elle nous montre que les animaux protégés présentent après I2 heures de con-

trainte, des lésions qui sont moins sévères que les animaux soumis à une contrainte de 6 heures.

Les lésions microscopiques :

BONFILS et coll ont précisé que, chez les animaux soumis à une contrainte de 24 heures et les escarres sont constants. Les ulcérations franches s'y associent dans la moitié des cas. Quant aux puits capillaires, ils ne sont visibles que dans 2/5 des cas. Chez des animaux soumis à une contrainte de 24 heures et protégés par la substance protectrice à base de mucine, nous avons trouvé à l'inverse des animaux non traités, des dilatations capillaires importantes.

De nombreux puits capillaires étaient recouverts d'une fraction muqueuse mince, sans solution de continuité. Les ulcérations étaient moins profondes et nous pensons que l'inhibition de l'attaque peptique par la mucine peut expliquer ces faits.

2) LES LESIONS RESERPINIQUES.

La différence entre la valeur des lésions ulcéreuses du 2ème lot et du 3ème lot n'est pas significative. La nourriture ne protège donc pas les animaux traités par 2 000 gammas de réserpine.

Par contre les lésions ulcéreuses du 4ème lot à jeun et du 5ème lot nourri tous deux protégés par la substance protectrice à base de mucine sont minîmes par rapport aux lésions des animaux non protégés.

Chez les animaux protégés qui ne développent pas d'ul-

cère, la muqueuse gastro-duodénale est nettement congestive.

3) LES LESIONS DE LA DELTA CORTISONE.

L'administration de 2 000 gammas de delta cortisone par jour pendant 4 jours, entraîne chez les animaux une congestion duodénale isolée. L'administration de 8 000 gammas de delta cortisone par jour pendant 4 jours fait apparaître des pétéchies et des ulcérations blanches sur la muqueuse gastrique que les animaux soient à jeun ou nourris.

Les animaux protégés par la substance protectrice à base de mucine ne développent pas d'hémorragies gastriques. Les ulcérations blanches (gastrite érosive) qu'ils présentent son peu nombreuses et de pètite taille.

4) LES LESIONS DE LA PEHENYLBUTAZONE.

Les doses de 100 mg et de 50 mg/kg de phénylbutazone trop toxiques ne permettent pas d'étudier une protection médicamenteuse. La dose de 25 mg/kg, par contre, permet de définir une différence nettement significative entre la valeur moyenne des lésions des animaux protégés.

ooo

D I S C U S S I O N

Plusieurs travaux ont prouvé le rôle protecteur de la mucine dans les ulcères expérimentaux. Ainsi au cours de l'ulcère expérimentale de Shay provoqué chez le rat par ligature du pylore, les lésions ulcéreuses expérimentales sont beaucoup moins sévères chez les animaux protégés par la mucine que chez les animaux non protégés. PLACER et coll ont donné, au cours de leur expérimentation, des valeurs numériques aux lésions. La moyenne de la valeur des lésions chez les animaux non protégés était de 88, la moyenne de la valeur des lésions chez les animaux traités par la mucine de 40 environ. La différence entre ces deux moyennes est d'ailleurs statistiquement significative.

Kim et coll ont provoqué des ulcéres expérimentaux chez le chien en sectionnant le cholédocue et en l'abouchant, plus ou moins loin, dans le jéjunum. Les animaux chez lesquels ce montage chirurgical était réalisé, développaient des ulcères duodénaux dans une proportion de 60 %. Les animaux ne développaient pas d'ulcère quand ils étaient protégés par l'absorption d'une mucine gastrique.

ROBERT et coll au cours de l'ulcère provoqué par .,

le jeûne chez le rat, ont montré que le taux de mucus gastrique diminuait quand l'ulcère apparaissait chez l'animal.

Ces auteurs ont également insisté sur le fait que les ulcères ne se développaient que dans la partie de l'estomac qui contient le moins de mucus.

Les médications agressives et les corticoïdes, en particulier, rendent la muqueuse vulnérable en diminuant la teneur en mucus du suc gastrique. Les corticoïdes entraînent non seulement une variation quantitative de la sécrétion muqueuse mais également une variation qualitative. La viscosité de la mucine diminue en effet (HIRSCHOWITZ) au cours de cette thérapeutique.

Les résultats favorables que nous rapportons dans la protection des ulcères de contrainte et des ulcères médicamenteux par la substance protectrice à base de mucine, nous paraissent pourvoir s'expliquer par :

- La neutralisation de l'acidité gastrique secondaire à l'administration d'hydrate d'alumine et de mucine. Cette baisse du pH est, en effet défavorable à l'activité peptique.

- L'action antipeptique naturelle de la mucine qui combine ses radicaux sulfaté aux radicaux aminés de la pepsine (PLACER et coll).

- L'exaltation de la sécrétion naturelle de la mucine qu'entraîne la xylocaïne (HOLLANDER).

Les lésions observées dans les ulcères expérimentaux sont souvent comparables aux lésions engendrées par les excitations du système nerveux végétatif décrites par REILLY. Elles

sont faites de lilatations capillaires intenses entraînant, après rupture de la couche épithéliale superficielle de la muqueuse une hémorragie. L'attaque peptique sur les berges de ces lésions les aggrave et crée des ulcères plus ou moins profonds. Nous pensons que c'est en nous opposant à cette agression que nous protégeons des ulcérations expérimentales.

°O°

C O N C L U S I O N

L'administration de substance protectrice à base de mucine au rat le protège des ulcères de contrainte et des ulcères provoqués par la réserpine, la delta cortisone et la phénylbutazone. La neutralisation de l'acidité gastrique par l'hydrate d'alumine entraînant une baisse de l'activité peptique, l'inhibition de la pepsine par la mucine et l'exaltation de la sécrétion muqueuse par la xylocaïne nous paraissent les facteurs essentiels qui s'opposent, chez l'animal protégé, au développement de lésions aussi sévères que chez les animaux non protégés.

Vu, le Président de Thèse :

M. CONTE

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
M. J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

BONFILS S. et Coll. -

Ulcère expérimental de contrainte du rat blanc. I; Méthodes, fréquence des lésions.
REV. FRANC ET CLIN I959 IV. I46/I50.

BONFILS S. et Coll. -

Ulcère expérimental de contrainte du rat blanc. II. Anatomo pathologie des lésions.
REV. FRANC. ET. CLIN. I959 IV. 888/894.

BONFILS S. et coll. -

Les ulcérations gastriques provoquées chez le rat blanc par la cortisone et la delta cortisone.
Arch. Mal. App. Dig. 46, 5, 385/339.

BONFILS S. et coll. -

Considérations cliniques et expérimentales sur la genèse des lésions gastriques (ulcères hémorragies) provoquées par la phénylbutazone.
Bull. Soc. Méd. Hôp. PARIS I955, 7I, II4/I23.

HIRSCHOWITZ B., STREETEN D., M. POLLARD. -

Role of gastric sécrétion in activation of peptic ulcers by corticotropin (A.C.T.H.) J.A.M.A.,V. I58, I, 27/32.

HOLLANDER F. -

THE PHYSIOLOGY AND THE CHEMISTRY OF THE SECRETION OF GASTRIC MUCUS. GASTROENTEROLOGY, I962, 43, 304/309.

LABLING A. et coll. -

Les lésions gastriques provoquées par les dérivés cortisoniques. Presse Méd. I957, 65, I695/I698.

KIM M.S., Ivy A.C. -

The prévention of expérimentalduodénal ulcer by feeding neutral gastric mucin. J.A.M.A. I93I, 97, P. I5II/I5I3.

PLACER Z., ROUBAL Z., VOKAC V. -

The action of gastric mucus and some sulphonated compounds on thedévelopment of expérimental gastric ulcers in rats.
Review of czechoslovak médicine. I958, IV, 2, P. III/I24.

ROBERT A. et coll. -

Concentration en mucus gastrique durant le développement des ulcères des rats soumis au jeûne.
GASTROENTEROLOGY, I963, 45, P. 740/75I.

ooo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V[e] -
ODÉ 58-90